

1/15

FIG. 1a.

CYP3A5 Genotype/Phenotype Relationship

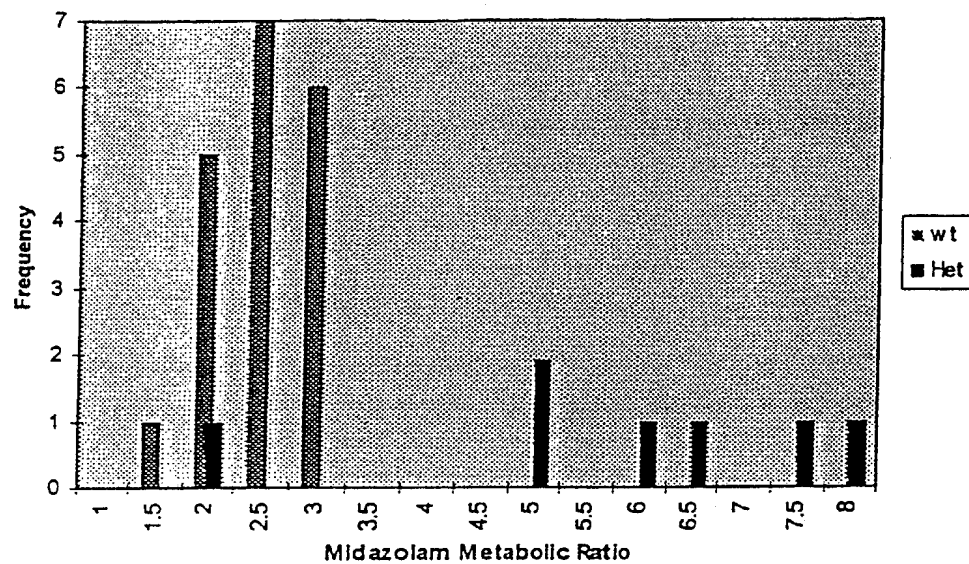


FIG. 1b.

CYP3A5 mRNA Expression Related to Genotype

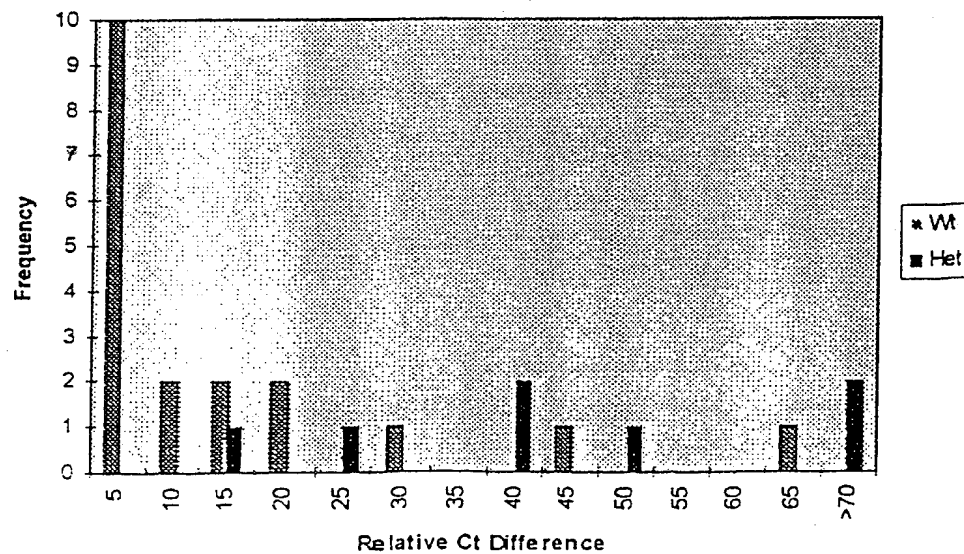
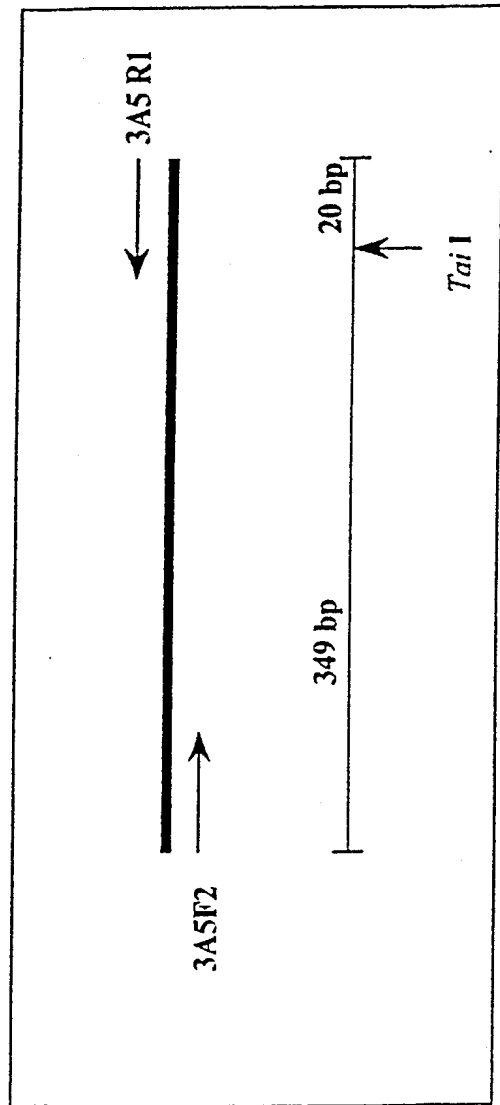
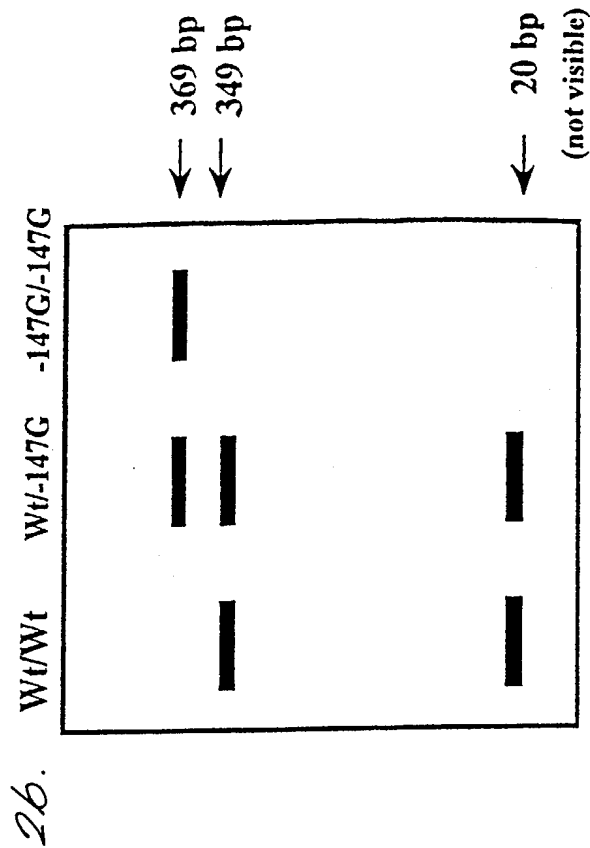
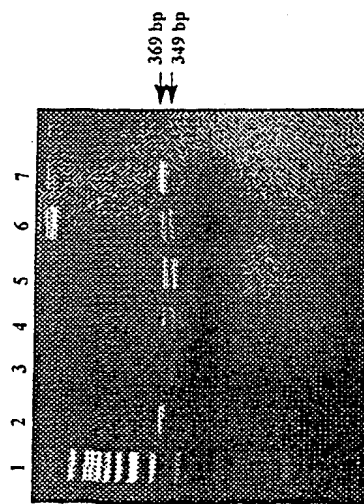


FIG. 2.



2/15





4/15

FIG. 4a.

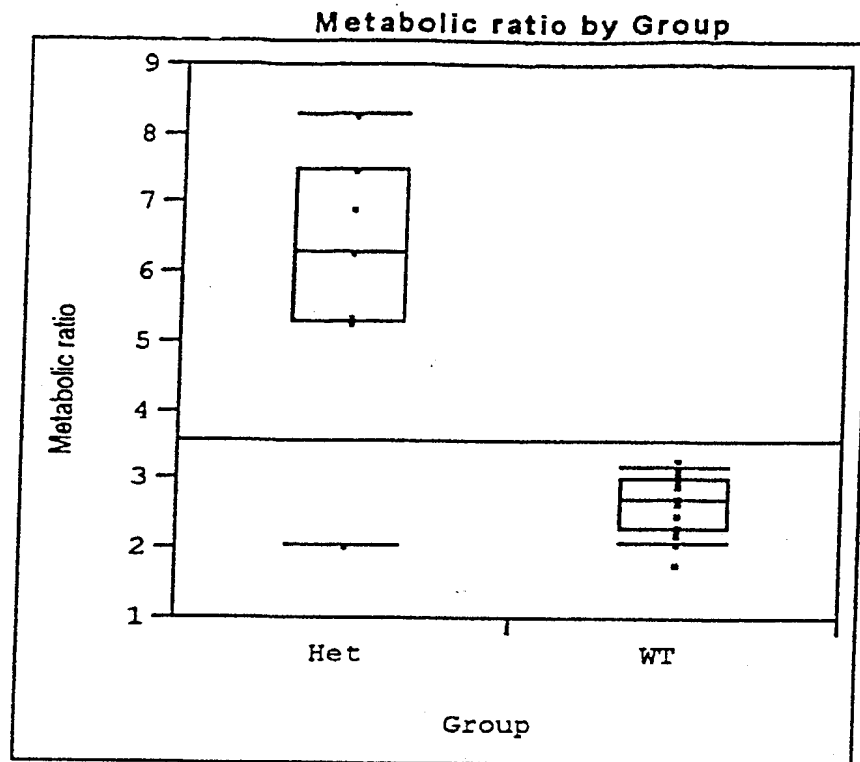
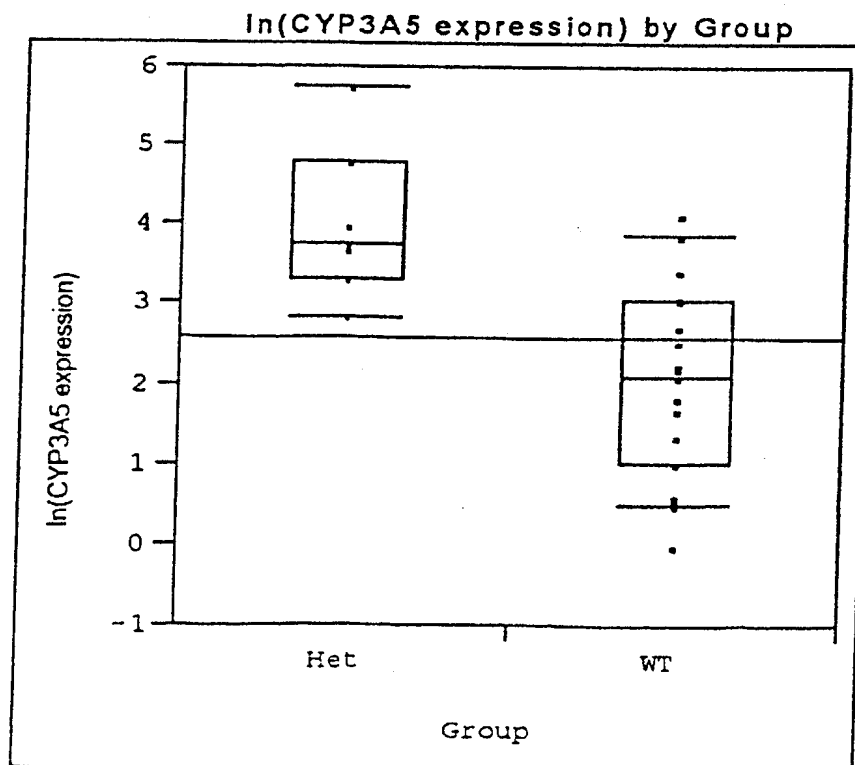
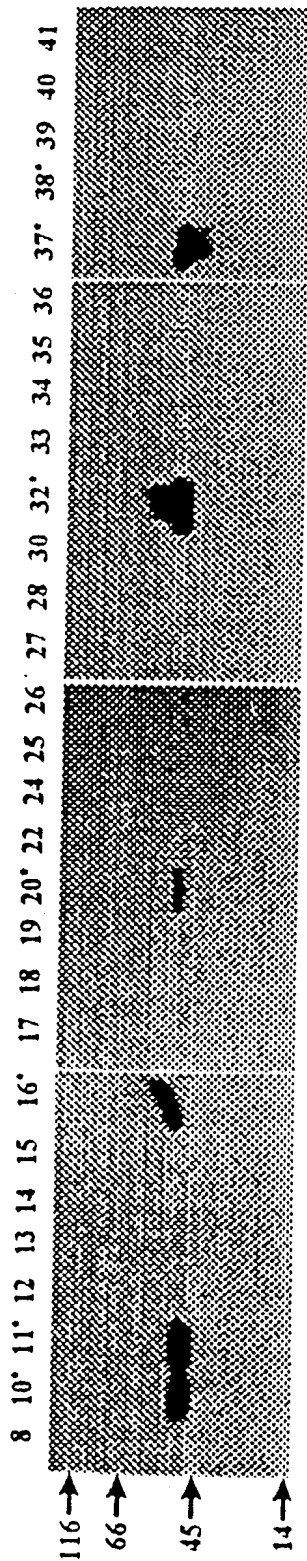


FIG. 4b.



5/15

FIG. 5.



6/15

*FIG. 6.*

3A5F1 5'-GGGTCTGTCTGGCTGCGC-3'

3A5F2 5'-GGGGTCTGTCTGGCTGAGC-3'

3A5R1 5'-TTTATGTGCTGGAGAAGGACG-3'

FIG. 7

-1343 GGAAGCAACC TACATGTCCA TCAACAGATG AATGGGTAAA GAGAGTACTT CACTTATGCA CAATGGAGTA  
 -1273 CAATTCAGCC ATGAAAAAAG CATGAGATCC TGTCCCTTTAT AATAACGTGG CTGGAACCTGC AGGTCATTAT  
 -1203 GTTAGGTAAA ATAAGCCAGG CACACAAAGA CAGACATTGC ATGTTCTCAC TTATTTGTGG GATCTACAAA  
 -1133 TCAAAACAAT TGAGCTAATG TCTGGGTCTT AGTCAATTTT GTACCCTAAG TACAGGGGAGC ACAGCCATTA  
 -1063 GAATACATGA TGAATGCTTT AATACAGGAA TGAATAGGTG AGAGGCACAG GGTGGTTGGG TGTCTTCTG  
 -993 ATACATAGTA TCTTCCTTGA CACATTCAGT ACAACTCTCA ACAGGTAAGT CTCTTCATGT ATGTTACCTT  
 -923 CTGAGGAATT AAGTGGCAGA ACATGCCCTTC TATTATTTTC CTTGCAGAA CAAGACCAAT TGCATTAGTT  
 -853 GGGAAACAGT GCTGGCTGCA TCTGAGCCCC AAGCAACCAT TAGTCTATTG CTATCACCAC AGACTCAGAG  
 -783 GGGATGACAC ACAGGGGCCC AGCAATCTCA CCCAAGTCAA CTCCACCAAC ATTTCTGGTC ACCCACCATG  
 -713 TGTACAGTAC CCTGCTAGGG TCCAGGGTCA TGAAGTAAA TAATACCAGA CTGTGCCCTT GAGGAACCTCA  
 -643 CCTCTGCTAA GGGAAACAGG CACAGAAACC CACAAGGGTG GTAGAGAGGA AATAGGACAA TAGGACTGTG  
 -573 TGAGGGGGAT AGGAGGCACC CAGAGGAGGA AATGGTTACA TCTGTGTGAG GAGGTTGGTA AGGAAAGACT  
 -503 TTAATAGAAG GGGTCTGTCT GCGTGGGCTT GCAAGGATGT GTAGGAGTCA TCTAGGGGGC ACAAGTACAC  
 -433 TCCAGGCAGA GGGAATTGCA TGGGTAAAGA TCTGCAGTTG TGGCTTGTGG GGATGGATTT CAAGTATTCT  
 -363 GGAATGAAGA CAGCCATGGA AACAAGGGCA GGTGAGAGGA TATTAAAGAG GCTTCATGCC AATGGCTCCA  
 -293 CTTCAGTTTC TGATAAGAAC TCAGGTTCCG TGGACTCCCT GATAAACTG ATTAAGTTGT TTATGATTC  
 -223 CCATAGAATA TGAACCTCAA GGAGGTAAGC AAAGGGGTGT GTGGGATTCT TTGCTACTGG CTGCAGCTGC

FIG. 7 (CONTINUED)

-153 AGCCCCACCT CCTTCTCCAG CACATAAACA TTTCAGCAGC TTGACCTAAG ACTGCTGTGC AGGGCAGGGA  
 -83 TGCTCCAGGC AGACAGGCCCA GCAAACAACA GCACACAGCT GAAAGTAAGA CTCAGAGGAG ACAGTTGAAG  
 -13 AAGGCAAGTG GCGATG

Variant Sequences in the 5' flanking region of CYP3A5

Position	Variant sequence	Percentage
-1317	G-K (T or G) heterozygote	2.8% (1/36)
-988	T-Y (C or T) heterozygote	8.3% (3/36)
-657	C-Y (C or T) heterozygote	8.3% (3/36)
-475	T-K (T or G) heterozygote	30.6% (11/36)
-264	G-R (G or A) heterozygote	2.8% (1/36)
-147	A-R (A or G) heterozygote	30.6% (11/36)

8/15



FIG. 8.

$\begin{array}{cc} \begin{array}{c} + \\ + \end{array} & + \\ + & + \\ & \begin{array}{c} + \\ + \end{array} & + \\ + & + \\ & \begin{array}{c} + \\ + \end{array} & + \\ & + & + \\ & & + \end{array}$

↓ shift

← free probe

1 2 3 4 5 6 7 8



FIG. 9.

```

sites      :          *           20           *           40           *           60
HSCYPFLA_CYP3A6/7 : ----- : -
HSRCYP3_CYP3A7    : ----- : -
HSP4503A4_CYP3A4  : ----- : -
S74699_CYP3A5     : ----- : -
S74700_CYP3A5     : TAATAATTGGGTCCTCCTATTTTAAATAATATAGCGTAAGGTGGCGGTTTAAATTA : 60

```

sites	*	80	*	100	*	120
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----	:	-----	:	-----
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----	:	-----	:	-----
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----	:	-----	:	-----
S74699_CYP3A5	:	-----	:	-----	:	-----
S74700_CYP3A5	:	ATGTTGAA ATTTGATGGA TAT TTATGAT TGGTAT GGTG TGGGTATAT	:	-----	:	-----

sites : ----- :  
 HSCYPFLA\_CYP3A6/7 : ----- :  
 HSCYP3\_CYP3A7 : ----- :  
 HSP4503A4\_CYP3A4 : ----- :  
 S74699\_CYP3A5 : ----- : 25  
 S74700\_CYP3A5 :  : 32  
 :  : 180

```

sites      : -----[L1-RETROTRANSPOSON-ELEMENT]----- : 23
HSCYPFLA_CYP3A6/7 : ----- : -
HSRCYP3_CYP3A7 : ----- : -
HSP4503A4_CYP3A4 : GTTG-----GCTGAGGT--GGTTGGGGTCCATCTGGCTATC-----TGGGC : 64
S74699_CYP3A5 : GTTTTACAAATGCCAAGATTTGGAAGCAACCTACATGTCCATCAACAGATGAATGGGT : 92
S74700_CYP3A5 : GTTTTACAAATGCCAAGATTTGGAAGCAACCTACATGTCCATCAACAGATGATTGGGT : 240

```

	*	260	*	280	*	300	
sites	:	-----		-----		-----	:
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----		-----		-----	:
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----		-----		-----	:
HSP4503A4_CYP3A4	:	A-----GCTGTTCCTT		-----		-----	:
S74699_CYP3A5	:	AAAGAGAGTACTTCACTTATGCACAATGGAGTACAATTCAGCCATGAAAAAAGCATGAGA		-----		-----	: 76
S74700_CYP3A5	:	AAAGAGAGTACTTCACTTATGCACAATGGAGTACAATTCAGCCATGAAAAAAGCATGAGA		-----		-----	: 152
	:	-----		-----		-----	: 300

```

sites      : -----*-----320-----*-----340-----*-----360-----
HSCYPFLA_CYP3A6/7 : -----:-----
HSRCYP3_CYP3A7    : -----:-----
HSP4503A4_CYP3A4  : -----:-----
S74699_CYP3A5     : --CTCTCCTTTCT-----CTCCTGTTT-----96
S74700_CYP3A5     : TCCTGTCCTTTATAATAATAACGTGGCTGGAAGTCAGGTCATTATGTTAGGTAATAAAG : 212
S74700_CYP3A5     : TCCTGTCCTTTATAATAG--CGTGGCTGGAAGTCAGGTCATTATGTTAGGTAATAAAG : 357

```

```

sites
HSCYPFLA_CYP3A6/7
HSRCYP3_CYP3A7
HSP4503A4_CYP3A4
S74699_CYP3A5
S74700_CYP3A5

```

11/15

FIG. 9 (CONTINUED 1).

CYP3A4, CYP3A5, CYP3A6/7

sites	:	-----	:	
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----	:	-
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----	:	-
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----	:	-
S74699_CYP3A5	:	-----	:	168
S74700_CYP3A5	:	-----	:	332
	:	-----	:	477
	:	-----	:	
sites	:	-----	:	
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----	:	-
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----	:	-
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----	:	-
S74699_CYP3A5	:	-----	:	207
S74700_CYP3A5	:	-----	:	391
	:	-----	:	537
	:	-----	:	
sites	:	-----	:	
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----	:	-
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----	:	-
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----	:	-
S74699_CYP3A5	:	-----	:	255
S74700_CYP3A5	:	-----	:	450
	:	-----	:	597
	:	-----	:	
sites	:	-----	:	
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----	:	-
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----	:	-
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----	:	-
S74699_CYP3A5	:	-----	:	303
S74700_CYP3A5	:	-----	:	508
	:	-----	:	656
	:	-----	:	
sites	:	-----	:	
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----	:	-
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----	:	-
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----	:	-
S74699_CYP3A5	:	-----	:	349
S74700_CYP3A5	:	-----	:	568
	:	-----	:	716
	:	-----	:	
sites	:	-----	:	
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----	:	-
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----	:	-
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----	:	-
S74699_CYP3A5	:	-----	:	391
S74700_CYP3A5	:	-----	:	628
	:	-----	:	776
	:	-----	:	
sites	:	-----	:	
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----	:	-
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----	:	-
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----	:	-
S74699_CYP3A5	:	-----	:	451
S74700_CYP3A5	:	-----	:	688
	:	-----	:	836

FIG. 9 (CONTINUED 2)

sites : \* 860 \* 880 \* 900  
 HSCYPFLA\_CYP3A6/7 : ----- :  
 HSCYP3\_CYP3A7 : ----- :  
 HSP4503A4\_CYP3A4 : G T A A G A T G G T A G G G A A G A G A T G A A G G G A T T G A T T G A T T G : 511  
 S74699\_CYP3A5 : G T A A G T A - T G T A G G G T A G G G T A T G A A G T A A T T A A T G A T G T G : 747  
 S74700\_CYP3A5 : G T A A G T A - T G T A G G - T A G G G T A T G A A G T A A T T A A T G A T G T G : 893

		*	920	*	940	*	960	
sites	:	-----						:
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----						:
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----						:
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----						:
S74699_CYP3A5	:							569
S74700_CYP3A5	:							807
	:							950

sites		*	980	*	1000	*	1020	
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:	-----						:
HSRCYP3_CYP3A7	:	-----						:
HSP4503A4_CYP3A4	:	-----						:
S74699_CYP3A5	:							:
S74700_CYP3A5	:							:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:
								:

sites	:	-----	:	-----	:	-----	:	-----	:
	:		:		:		:		:
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:		:		:		:		:
HSRCYP3_CYP3A7	:		:		:		:		:
HSP4503A4_CYP3A4	:	TGTTGGTGGGAGGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:
S74699_CYP3A5	:	TGTTGGTGGGAGGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	: 688
S74700_CYP3A5	:	TGTTGGTGGGAGGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	: 927
	:	TGTTGGTGGGAGGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	:	TGTTGGTGGGAGG	: 1060

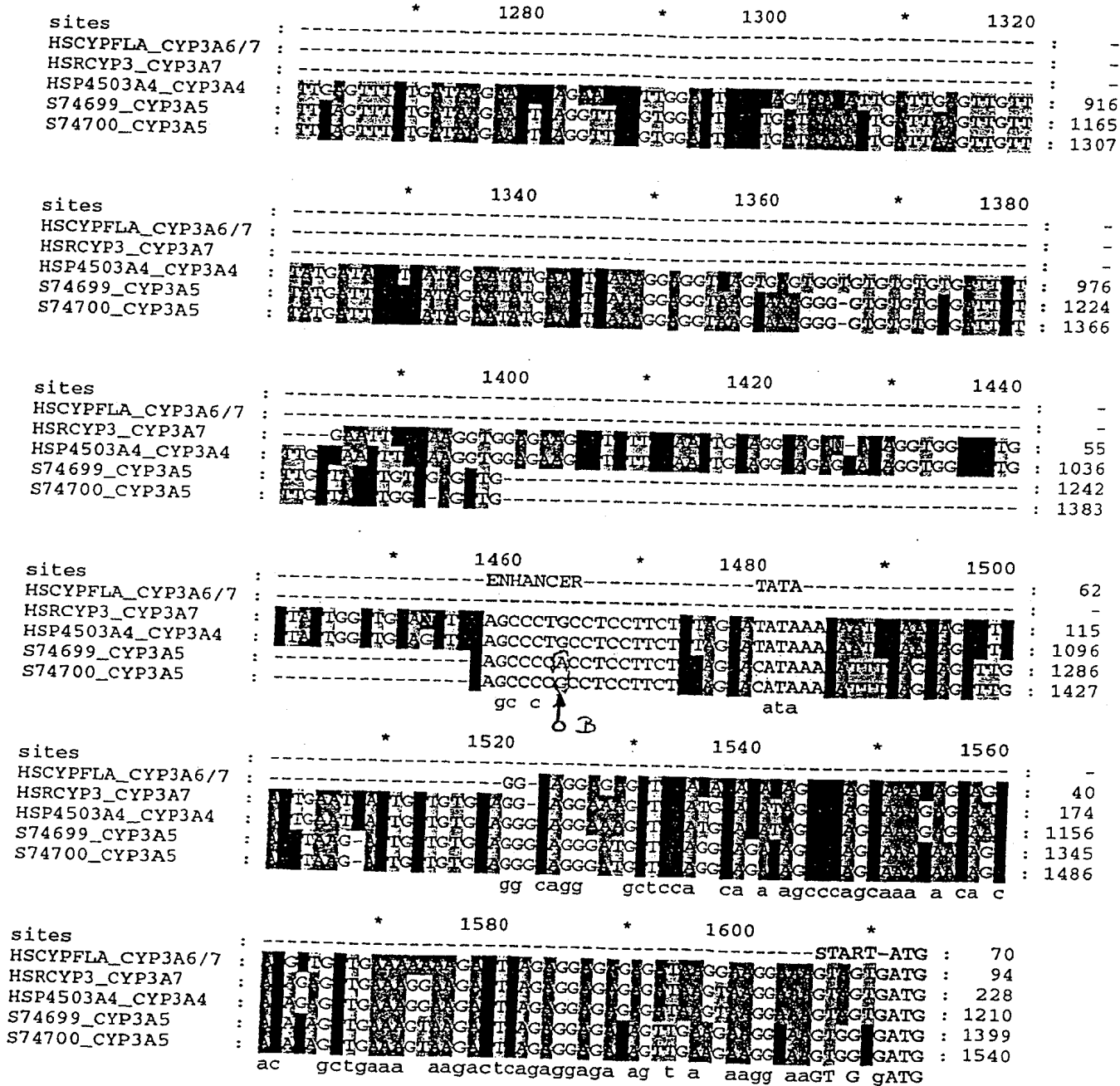
[illegible][illegible]

			*	1220	*	1240	*	1260	
sites	:	-----CAAT-----							:
HSCYPFLA_CYP3A6/7	:								:
HSRCYP3_CYP3A7	:								:
HSP4503A4_CYP3A4	:								:
S74699_CYP3A5	:		:	856					
S74700_CYP3A5	:		:	1105					
	:		:	1244					

13/15

# FIG. 9 (CONTINUED 3).

## CYP3A4, CYP3A5, CYP3A6/7



14/15

FIG. 9(a).

```
A or G
=
MEME repeated motif 9
=====
MEME 'single' motif 9
=====
Yi-consensus
=====
apoE-undefined-site-3
=====
ApoE_B1
=====
APRT-human_US
=====
APRT-CHO_US
=====
1238 AGCTGCAGCCCCACCTCCTTCTCCAGC
      TCGACGTCGGGGTGGAGGAAGAGGTCG
```

.....

(B) A

FIG. 9(b).

```
MEME repeated motif 2
=====
MEME repeated motif 2
=====
MEME 'single' motif 9
=====
Yi-consensus
=====
Sp1-TPI_(4)
=====
GCF-consensus
=====
DSE_(1)
=====
IRE_(1)
=====
Sp1_CS4
=====
GC-box_(1)
=====
Sp1-IE-4/5
=====
Sp1-IE-3.3
=====
E2A_CS hsp70.2
=====
E2A_CSSp1-hsp70_(1)
=====
APRT-mouse_US
=====
1379 AGCTGCAGCCCCGCCTCCTTCTCCAGC
      TCGACGTCGGGGCGGAGGAAGAGGTCG
```

.....

(B) G

15/15

FIG. 9(c).

```
MEME repeated motif 9
=====
MEME repeated motif 9
=====
MEME repeated motif 3
=====
MEME 'single' motif 6
=====
E-2.7_kb_(3)
=
E1A-F_CS
=====
GH1          MTVGRE_NRS
=====
910 TCTGTCTGGCTGGGCTTGCAAGGATGTGTAG (A)
    AGACAGACCGACCCGAACGTTCTCTACACATC T
.....
```

FIG. 9(d).

```
MEME repeated motif 9
=====
MEME repeated motif 9
=====
MEME repeated motif 9
=====
MEME repeated motif 3
=====
MEME 'single' motif 6
=====
E-2.7_kb_(3)
=
MBF-I_CS
=====
E1A-F_CS
=====
CNBP-SREMTVGRE_NRS
=====
GH1          MRE_CS2
=====
1052 TCTGTCTGGCTGGCGTGCAAGGATGTGTAG (A)
    AGACAGACCGACCGCACGTTCTCTACACATC G
.....
```